

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-192368

(43)Date of publication of application : 02.08.1989

(51)Int.Cl.

A61M 1/34

C12M 1/12

// A61K 35/14

C12N 7/02

(21)Application number : 63-014521

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 27.01.1988

(72)Inventor : IWATA MICHITAKA

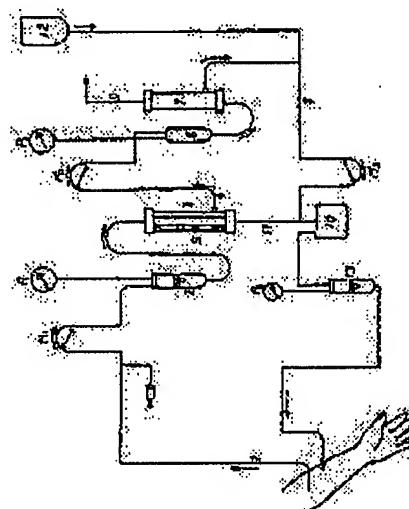
KAMIIDE KENJI

## (54) VIRAL DISEASE MEDICAL TREATMENT SYSTEM

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To remove a virus in the blood of a viral disease patient and to expect a life prolonging effect by separating a blood to a blood corpuscle and a blood plasma with a primary film and removing the virus in the separated blood plasma with a secondary film.

**CONSTITUTION:** The blood is filtered with a porous hollow fiber in which a blood flows at a inter-film differential pressure 100mm Hg or below at the hollow internal part of a porous hollow fiber in which an average hole diameter due to a water filtering speed method is  $0.2W0.5 \mu m$  and the permeability of protein is 95% or above, the blood plasma is separated from the blood, the separated blood plasma is filtered through the regenerated cellulose porous hollow fiber having the average hole diameter due to the water filtering speed method is  $0.1 \mu m$  or below and 0.5 times or above 1.0 times or below of the virus diameter, a minimum average hole diameter is  $0.04W0.20 \mu m$ , a minimum in-place empty hole ratio (Pre) is  $0.1W0.5$  and the permeability of the protein having the layer-shaped construction having the layer of 10 layers or above in a film thickness direction is 85% or above. The blood plasma including the virus introduced to a second filter 7 is separated to the blood plasma and the virus by the positive pressure to occur by the flow difference between a pump M2 and a pump M3 set to the pump M2 and a discharging circuit 8.



### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平1-192368

⑬ Int. Cl.

A 61 M	1/34
C 12 M	1/12
// A 61 K	35/14
C 12 N	7/02

識別記号

311

庁内整理番号

7819-4C
8717-4B
Z-8213-4C
8717-4B 審査請求 未請求 請求項の数 5 (全8頁)

⑭ 公開 平成1年(1989)8月2日

⑮ 発明の名称

ウイルス性疾患治療システム

⑯ 特願 昭63-14521

⑰ 出願 昭63(1988)1月27日

⑱ 発明者 岩田道隆 大阪府高槻市八丁畷町11番7号 旭化成工業株式会社内

⑲ 発明者 上出健二 大阪府高槻市八丁畷町11番7号 旭化成工業株式会社内

⑳ 出願人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

㉑ 代理人 弁理士 佐々木俊哲

## 明細書

## 1. 発明の名称

ウイルス性疾患治療システム

## 2. 特許請求の範囲

(1) 血液中のウイルスを除去する閉鎖体外循環回路において、血液を水滷過速度法による平均孔径が0.2~0.5μmで、かつタンパク質の透過率が95%以上である多孔性中空纖維の中空内管に、膜間差圧100mmHg以下で濾動させ、血液から血漿を分離し、その分離された血漿を、再生セルロース多孔性中空纖維であって、水滷過速度法による平均孔径が0.1μm以下で、かつウイルス径の0.5倍以上、1.0倍以下で、極小平均孔径が0.04~0.20μm、極小内空孔率(Pore)が0.1~0.5であり、膜厚方向に10層以上の層を持つ層状構造を有し、中空纖維の膜厚が10μm以上であり、かつウイルスの除去率が99%以上で、タンパク質の透過率が85%以上である中空纖維で通過することを特

徴とする二段膜過法によるウイルス性疾患治療システム。

(2) 血漿中のウイルスを除去する中空纖維が、鋼アンモニア法再生セルロースからなり、水滷過速度法による平均孔径が、0.03~0.04μm、極小平均孔径が0.04~0.10μm、Poreが0.10~0.50の中空纖維である請求項1記載のB型肝炎ウイルス(HBV)性疾患治療システム。

(3) 血漿中のウイルスを除去する中空纖維が、鋼アンモニア法再生セルロースからなり、水滷過速度法による平均孔径が、0.04~0.08μm、極小平均孔径が0.07~0.15μm、Poreが0.25~0.50の中空纖維である請求項1記載のエイズウイルス(HIV)性疾患治療システム。

(4) 血漿中のウイルスを除去する中空纖維が、鋼アンモニア法再生セルロースからなり、水滷過速度法による平均孔径が、0.05~0.1μm、極小平均孔径が0.09~0.17μm;

$P_{re}$ が0.25~0.50の中空織維である請求項1記載の成人T細胞白血病ウイルス(ATLV)性疾患治療システム。

(5) 血漿中のウイルスを除去する中空織維が、セルロース/アルカリ水溶液法再生セルロースからなる中空織維である請求項1~4のいずれか1つに記載のウイルス性疾患治療システム。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、二段膜通過法によって血液中のウイルスを除去するウイルス性疾患治療システムに関する。

日本における献血人口はおよそ800万人(昭和59年)であり、医療に必要な血液としてはまだ不足である。特に血漿分画製剤用は、充血と輸入血漿によって補われている。一方、エイズウイルスは1978年に患者が発生して以来、世界の患者数は指数関数的に増加し、米国では、1987年の2月に入って、3万人を超えたと言われて

血液製剤中のウイルスを不活性化する方法があり、エイズおよびB型肝炎を発病した患者に対しての治療法や予防としてのワクチンはないに等しい状況である。

西原らは、B型(慢性)肝炎に対する免疫療法手段としてDFP(doubule filtration plasmaapheresis)によるHBVの除去を試みた(西原利治他、人工臍器、14(4), 1762(1985))。その結果HBsAgは97%阻止し、DNA-P(B型肝炎ウイルスのDNA合成酵素であり、ダーン粒子中に存在する)の場合には、原液濃度に対して滤液中には検出されていない。しかし、タンパク質の透過率は低く、たとえばヤーグロブリン、アルブミンの透過率はそれぞれ60%、71%である。

#### (発明が解決しようとする問題点)

本発明は、二段膜通過法を採用し、一次膜で血漿を血球と血漿に分離し、分離された血漿中の

いる。日本でも1987年3月12日現在29人で、その殆どが血友病患者で、米国から輸入した治療用の血液製剤によって感染している。

またB型肝炎の保菌者は、全世界で約2億人と推定され、そのうち日本には約300万人の保菌者がいると言われている。B型肝炎もエイズウイルスと同様に輸血より感染し、慢性肝炎、肝硬変症、肝ガンという重篤な疾病に進行することがある。

しかしながら、エイズやB型肝炎を発病した患者の根本的な治療法は未だ確立されていない。

#### (従来技術)

B型肝炎やエイズウイルスは主として血液や唾液を媒介して伝染する。そのため、たとえばブルー血漿からの血漿分画製剤の製造工程中に加熱滅菌する方法が採用されている。またその他に、化学反応を利用してウイルスを不活性化する方法、アルカリ水溶液あるいは紫外線等で滅菌処理する方法等がある。それらは全て輸血などに使用する

ウイルスを二次膜で除去する。しかもその二次膜はタンパク質の吸着が少ないため、タンパク質の透過率が非常に高い。本発明はこのように中空織維を二段に用いて、ウイルス性疾患者の血液中のウイルスを除去し延命効果が期待できる閉鎖体外循環回路治療システムを提供することを目的とする。

#### (問題点を解決する手段)

本発明の要旨は、血液中のウイルスを除去する閉鎖体外循環回路において、血液を水通過速度法による平均孔径が0.2~0.5μmで、かつタンパク質の透過率が95%以上である多孔性中空織維の中空内部に、膜間差圧100mmHg以下で流動させ、血液から血漿を分離し、その分離された血漿を、再生セルロース多孔性中空織維であって、水通過速度法による平均孔径が0.1μm以下で、かつウイルス径の0.5倍以上、1.0倍以下で、極小平均孔径が0.04~0.20μm、極小固内空孔率( $P_{re}$ )が0.1~0.5

であり、膜厚方向に10層以上の層を持つ層状構造を有し、中空繊維の膜厚が10μm以上であり、かつウィルスの除去率が90%以上で、タンパク質の透過率が85%以上である中空繊維で通過することを特徴とする二段通過法によるウィルス性疾患治療システムにある。本発明の治療システムを用いるとウィルス性疾患者の延命効果が期待できる。

本発明の第1の特徴は、二次膜が再生セルロースで構成されている点にある。

再生セルロースを素材とした多孔性中空繊維とは、内壁面および外壁面を電子顕微鏡で観察した際、明瞭に孔が認められ、その孔の存在比率（面積比率）が5%以上を占めている中空繊維であり、かつその素材の90%以上がセルロース分子で構成されているものを意味する。

再生セルロースは血漿中のタンパク質の吸着が少ない。同一の膜面積で比較して、従来公知の、たとえばポリオレフィン類、セルロースエステル類に比較して、タンパク質の吸着量は1/3以下

好適である。

再生セルロースの製造方法には、ビスコース法、セルロースエステルのケン化法、銅アンモニア法など種々のものがあるが、製造方法の相違により物理的、化学的な性質において異なり、「再生セルロース」として一律に論じうるものではない。銅アンモニア法では、再生するために不可欠な酸処理により銅の除去に伴う微細な孔の発生が認められるため、銅アンモニア法再生セルロース中空繊維はタンパク質の透過性においても特異な挙動を示す。

再生セルロースは、0.1N NaOH水溶液中の溶解成分が少なければ、少ないほど望ましい。40℃、48時間、0.1NのNaOH水溶液中に浸漬した際、溶解分が100ppm以下であれば、この再生セルロース多孔性中空繊維は血漿中のウィルスを除去するのに最も適している。このような再生セルロースを「セルロース／アルカリ水溶液法再生セルロース」という。

上述のようなセルロースから多孔性中空繊維を

である。しかも吸着後のタンパク質の脱離が著しく早く、たとえばタンパク質を吸着させた本発明の中空繊維を生理的食塩水へ浸漬させると直ちにタンパク質が脱離する。そのため、タンパク質による膜の目つまりが起こりにくい。しかし、逆にウィルスを膜の吸着作用によって除去する効果はほとんど期待できない。

再生セルロースの中でも、銅アンモニア法再生セルロースが最も望ましい。ここで銅アンモニア法再生セルロースとはセルロース銅アンモニア浴液より得られたセルロースを意味する。銅アンモニア法再生セルロースでは水溶液中のタンパク質の吸着が他の高分子素材に比べて著しく小さい。そのため吸着に原因した中空繊維表面でのケーブル層の形成が銅アンモニア法再生セルロースではほぼ完全に防止でき、中空繊維の通過速度の経時的な減少をおさえることができる。

再生セルロースでありながら、銅アンモニア法再生セルロース多孔性中空繊維は力学的性質が優れている。また親水性も高く、水溶液系の通過に

作製するには、高純度セルロースからなる原液を用いて銅アンモニア法再生セルロースを作製するか、あるいは多孔性中空繊維を作製後に、0.1NのNaOH水溶液で72時間以上洗浄処理すればよい。高純度セルロース原料を用いれば、上記溶解分が著しく減少するので、より好ましい。ここで、「高純度セルロース原料」とは、ローセルロース含有率が95wt%以上で、重合度が500以上の中綿リントーおよび木材バルブを指す。これらの原料について、ブリーテン、洗浄工程中の分解および酸化を防止しつつ、不純物の混入を避けるため、常に精製された水を用いると良い。

本発明の第2の特徴は、特定された孔構造である。すなわち、特定の平均孔径範囲と面内空孔率（Pre）とを持つミクロ相分離法で作製された多孔性中空繊維を用いる点にある。B型肝炎ウィルス（HBs）の直径が約42nm、エイズウィルスの直径が約100nm、成人T細胞白血病ウィルスの直径が約100nmであるので、多孔

性中空織維の平均孔径は  $10.0 \mu\text{m}$  以下であることがまず推測できる。

本発明の二次膜の特徴は、ウィルスの除去率を高め、かつタンパク質の透過率を高めるために、特定された膜構造と特定された孔特性との組み合わせが特に重要である。

すなわち、水透過速度法による平均孔径がウィルス径の 0.5 倍以上、1.0 倍以下で、極小平均孔径が  $0.04 \sim 0.20 \mu\text{m}$ 、極小面内空孔率 ( $P_{re}$ ) が  $0.1 \sim 0.5$  であり、膜厚方向に 10 層以上の層を持つ層状構造を有する多孔性中空織維である。

ここで、膜厚方向に層状構造を持つ中空織維とは、①外壁または内壁面に平行な面内では、均質な構造を持ち、②ある孔径分布と平均孔径、 $P_{re}$  がそれぞれの層で定義され、③膜表面からの距離を異にする面の相互については、孔径分布、平均孔径、 $P_{re}$  のいずれもが膜表面からの距離に依存して変化し、④膜面に平行な 2 方向のいずれにおいても均質な構造を持つことを意味す

上となる。この除去効率は、膜厚方向の層の数が 10 層になると急速に上昇する。層の数が 10 層以上であれば、たとえば極小平均孔径が除去すべきウィルスの直径の 1.0 倍以上でも滤液中のウィルス除去率は 90% 以上となる。層数が多くなるほど水透過速度法による平均孔径が大きくても上記のウィルス除去能を持つ。しかし極小平均孔径が除去すべきウィルスの直径の 4 倍を超えると層数を 100 層としても上記のウィルス除去率を与えることは出来ない。層数が多くなるほど透過速度が減少するため、層数を著しくは大きく出来ない。また層数およびウィルス径と極小平均孔径との比が一定の条件下で、ウィルス除去率をさらに高め、かつ透過速度を大きく保つには、極小平均孔径は、 $0.04 \sim 0.2 \mu\text{m}$  でかつ極小面内空孔率が  $0.1 \sim 0.5$  であることが必要である。

一般に、極小面内空孔率が大きくなるとウィルス除去能が減少する。そのため、極小面内空孔率と膜厚との適当な組み合わせを選択することが好

る。均質な構造とは、孔が無秩序に配列している構造であり、任意の 2ヶ所で平均孔径を電子顕微鏡で測定した場合、後述の(1)式で算出される 3 次の平均孔径  $\bar{D}_3$  の値の差が相対値として、20% 以内で一致することを意味する。また、膜表面に垂直な断面の構造は、直径  $0.1 \sim 2 \mu\text{m}$  の粒子（粒子直径を  $2S_z$  とする）の堆積物で近似される。本発明でいう層の数とは、膜厚を  $T$  とすると、 $T / 4S_z$  で定義される。また極小平均孔径とは、 $\bar{D}_3$  の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味し、極小面内空孔率 ( $P_{re}$ ) とは、面内空孔率の膜厚方向での距離依存性での極小値を意味する。

平均孔径が大きくなるに従って、透過速度が大きくなる。したがって、平均孔径が大きければ大きいほどよい。しかし、平均孔径が大きくなると滤液中のウィルス濃度が上昇し、除去率 90% 以上を達成することが困難になる。平均孔径が、水透過速度法による平均孔径がウィルス径の 0.5 ~ 1.0 倍であればウィルスの除去率が 90% 以

ましい。膜厚は、従来の非対称膜では薄ければ薄いほど良いと信じられていたが、ウィルス除去率を前述のように、90% 以上かつタンパク質の透過率が 85% 以上にするためには、膜厚は  $10 \mu\text{m}$  以上が必要である。また力学的性質との関係から、膜厚は大きければ大きいほど良い。しかし、膜厚が大きくなるとタンパク質の吸着量が増大し、あるいは透過速度が減少する。層状構造体としての作用が十分發揮出来ること、および層状構造体の作製の容易さから、膜厚は  $100 \mu\text{m}$  以下であることが好ましい。

本発明の特徴すなわち、高いウィルス除去率、大きな透過速度、滤液中のタンパク質濃度が高く、経時的な透過程特性の変化が少ないという特徴は、特定された多孔膜形状を与えることによって達成される。すなわち本発明に用いる多孔性中空織維は、内径  $200 \sim 800 \mu\text{m}$  の円形の断面を持つ中空織維形状とし、膜厚が  $20 \sim 100 \mu\text{m}$  で、逆転貫通部を持ち、 $5 \sim 50 \mu\text{m}$  の長さを持つように設計するのが好ましい。

これらの特定された形状により、ウイルスを膜外通過する際に共存するタンパク質の変性が防止できる。おそらくは、通過前の溶液へ負荷されるすり速度、溶液の流れ（流速）の平均さ、および孔を通過する際の局所的なすり速度とタンパク質の変性との相関性が存在するためと思われる。ウイルスを含む溶液中には、タンパク質も存在し、そのため溶液の粘度は通過時間と共に増大する。中空繊維の長さが長く、また内径が小さくなると中空繊維に負荷する圧力を大きくする必要がある。内径を大きくすればタンパク質の変性は減少するが、負荷可能な圧力は急速に減少し、中空繊維内部に残留する溶被量は増大し、また同一有効面積を持つ通過装置として大型化する。したがって、中空繊維の内径は200～800μmに設計するのが好ましい。中空繊維の長さは、内径に応じて変動させるべきであるが、上記の内径範囲の場合には、有効長さは5～80cmが適当である。特定された内径、膜厚の条件下では $P_{re}$ が増大すると中空繊維の力学的性質は低下する。

より、直徑0.02～数μmの粒子の存在で観察できる。次に、本発明のシステムを図面を用いて説明する。

第1図は、本発明の二段膜通過によるウイルス性疾患治療システムの例を示す模式図である。まず、患者からウイルスを含む血液を血液導入口(1)を通してポンプ(M1)により導入し、血液貯蔵器(2)に貯蔵する。血液貯蔵器(2)には圧力計(P1)が設けられていて、続く第1の通過器(3)での目詰まりなどの要因により異常高圧となるのをモニターしている。この第1の通過器(3)は、公知の血漿分離器を用いることができる。例えば、該通過器(3)はセルロースアセテートやポリビニルアルコール膜等の通過膜によって仕切られており、血液貯蔵器(2)から導入されたウイルスを含む血液は、血漿導出回路(4)に設けられたポンプ(M2)による陰圧により、前記通過膜(5)を介してウイルスを含んだ血漿成分と血液成分とに分離される。ここで分離されたウイルスを含んだ血漿成分は、血漿導出

膜外通過速度を大きく、かつウイルスの除去能を大きく保つには、 $P_{re}$ の最適範囲は0.15～0.45であることが好ましい。この条件下で中空繊維の力学的性質を水中でも十分実用的な範囲内に設計することが望ましい。

本発明に用いる中空繊維の1例としては、セルロース濃度3～10wt%の鋼アンモニア溶液を紡糸原液として中空繊維を紡糸する工程において、ミクロ相分離を内外壁面から内部に向かってゆっくりと、同一平面内では同時に発生進行させることによって作製できる。巻き取り速度は、凝固浴中への中空繊維の浸漬時間が1分以上になるよう設定される。この際、原液、中空剤および凝固剤のいずれも温度制御を厳密に実施することが必要である。ここでミクロ相分離とは、溶液中に高分子の濃厚相あるいは希薄相が直徑0.02～数μmの粒子として分散し、安定化している状態を意味する。ミクロ相分離の生起は、紡糸工程における繊維の失透現象によって直接肉眼観察するか、あるいは紡糸後の繊維の電子顕微鏡観察によ

り、回路(4)に設けられた血漿貯蔵器(6)を通って第2の通過器(7)に送られる。この際、血漿の圧力が設定圧外になった場合、溶血等を起こす危険性があるため、血漿貯蔵器(6)に圧力計(P2)が設けられていて、その圧力をモニタしている。

本発明の特徴は、第2の通過器が、特定された孔構造を持つ再生セルロース多孔性中空繊維で構成されている通過膜で仕切られていることである。第2の通過器(7)に導入したウイルスを含んだ血漿は、前記ポンプ(M2)と後記排出回路(8)に設定されたポンプ(M3)との流量差によって生じる陽圧により、血漿とウイルスに分離される。分離されたウイルスは排出回路(9)を通して排出される。この際、ポンプ(M2)とポンプ(M3)の流量がアンバランスになると第2の通過器(7)に異常な圧力が加わり安定した通過や分離が出来なくなる。

一方、前記第2の通過器で分離された血漿は、排出回路(8)を通りて加温器(10)に送ら

れ、前記第1の通過器(3)から導出回路(11)を通りて送られる血液成分と合流した後、血液貯蔵器(13)を通して、患者の体内に返還されることになる。また前記第2の通過器(7)において除去された血漿成分内のタンパク質を補うため、補液容器(12)からアルブミンやHES等の補液を送っている。

以上説明したものは本発明の1例であり、たとえば、第2の通過器(7)でウィルスの排出回路(9)を第2の通過器(7)の血漿等入口に接続して、循環しながら通過するシステムとしても良い。

本発明の実施例を説明するに先立ち、本明細書中に用いられている技術用語の定義とその測定法を以下に示す。

#### 【極小平均孔径、極小面内空孔率】

中空繊維をアクリル樹脂で包埋後、クルトラミクロトーム(LKB社(スウェーデン)製ウルトラトームUltratome III 8800型)に装

代入することにより平均孔径を算出した。

$$\text{平均孔径 (nm単位)} = 2 \sqrt{\frac{Q \cdot d \cdot \mu}{\Delta P \cdot A \cdot P_{rp}}} \quad (3)$$

d: 膜厚 (μm)、ΔP: 順圧圧力 (mmHg)

A: モジュールの有効通過面積 (m<sup>2</sup>)

P<sub>rp</sub>: 空孔率 (-)

μ: 水の粘性率 (cP)

P<sub>rp</sub>は水膨脹時の見掛け密度ρ<sub>aw</sub>、セルロース固体の密度1.561 g/cm<sup>3</sup>を用いて(4)式で算出した。

$$P_{rp} = (1 - \rho_{aw} / 1.561) \quad (4)$$

#### (発明の効果)

本発明に用いた再生セルロース多孔性中空繊維は、タンパク質の吸着が少なく、回収率が高く、かつウィルスの除去率も高い。

そしてこの中空繊維を用いた通過器と血漿分離器とを用いた本発明の治療システムは、システム内のタンパク質の吸着が少なく、血液中の有効なタンパク質の回収率も高く、かつウィルスの除

したガラスナイフをもちいて、中空繊維の端部方向に平行に内壁面表面～外壁面表面の種々の位置で厚さ約1μmの超薄切片を切り出す。その試料切片の電子顕微鏡写真を撮影する。試料切片の各々は内壁からの距離を異にする。注目する切片の1cが当たり、孔半径がr～r+d<sub>r</sub>に存在する孔の数をN(r)d<sub>r</sub>と表示する。平均孔半径 $\bar{r}_3$ および面内空孔率P<sub>re</sub>はそれぞれ(1)式、(2)式で与えられる。

$$\bar{r}_3 = \frac{\int_0^{\infty} r^2 N(r) dr}{\int_0^{\infty} r N(r) dr} \quad (1)$$

$$P_{re} = \pi \int_0^{\infty} r^2 N(r) dr \quad (2)$$

$\bar{r}_3$ 、およびP<sub>re</sub>を内壁面からの距離の関数として測定し、それぞれの極小値を $\bar{r}_{3'}$ 、P<sub>re'</sub>とする。 $2\bar{r}_{3'}$ が極小平均孔径であり、P<sub>re'</sub>が極小面内空孔率に対応する。

#### 【水通過速度法による平均孔径】

再生セルロースからなる多孔性中空繊維のモジュールを作製し、そのモジュール状態で水の通過速度Q (ml/min)を測定し、(3)式に

去率も高いため、ウィルス性疾患者の延命効果が期待できる。

#### (実施例)

##### (実施例1)

セルロースリントー(α-セルロース含有量96%以上、平均分子量2.5×10<sup>4</sup>)を公知の方法で調整した銅アンモニア溶液中に4～10wt%の各種濃度(A～F)で溶解し、過濾脱泡を行い、紡糸原液とした。この原液を25.0℃±0.1℃の一定温度に制御しつつ環状紡出口の外側紡出口(外径2mmφ)より1.9ml/minで吐出した。一方中空剤として、アセトン44wt%、アンモニア0.80wt%、水65.40wt%の混合溶液を22.0℃±0.1℃の温度で、中央紡出口(外径0.6mmφ)より2.2ml/minで落下方向に吐出した。吐出された液はアセトン44wt%、アンモニア0.58wt%、水65.42wt%の混合溶液(25.0℃±0.1℃に制御されている)

中に直接吐出され  $3 \sim 6 \text{ m} / \text{min}$  の速度で巻取られた。なお、吐出直後の透明青色状の繊維は紡糸工程が進むに従って次第に白色化し、ミクロ相分離を生起しつつあることが肉眼で観察された。その後凝固が進行し、巻取工程では繊維としての形状が青白色の中空繊維となる。この中空繊維を定長で  $20^\circ\text{C}$  のアセトン／水 ( $50/50$  質量比) に 1 時間浸漬する。その後  $2\text{wt}\%$  の硫酸水溶液でセルロースへ再生し、その後水洗した。水洗された中空繊維をアセトン溶液中に浸漬し、水とアセトンとの溶媒置換後、約  $10\%$  の延伸下で中空繊維内部のアセトンを風乾により除去した。得られた中空繊維の構造特性を表 1 に示す。

(以下余白)

表1

試料 記号	セルロース 濃度 (%w/w)	巻取り 速度 (m/分)	膜小面 平均 孔径 (μm)	膜小面内 空孔率	平均孔径 (μm)	膜厚 (μm)	芯数
A	10.0	6.0	0.043	0.12	0.011	38	60
B	9.1	6.0	0.068	0.18	0.015	35	60
C	8.0	5.5	0.094	0.23	0.025	33	55
D	7.1	6.0	0.10	0.28	0.035	30	48
E	6.0	4.8	0.12	0.34	0.055	28	42
F	5.0	3.0	0.18	0.40	0.075	25	30

これらの中空繊維をそれぞれ  $10000$  本、長さ  $20\text{cm}$  に束ねて円筒状モジュールに成型した。モジュールは通過使用前に蒸気滅菌し、その後 PBS 中で中空繊維内部を洗浄した。

ウイルスの代わりに直径  $35 \sim 55\text{nm}$  のコロイダルシリカ (触媒化成工業(株)社製、Cat no. 4101d, S1-45P) を使用し、ACD 加新鮮牛血に  $5\text{mg}/\text{ml}$  の割合で混合し、これをウィルス混入血液のモデルとした。血清肝炎ウィルスは  $42\text{nm}$ 、レトロウィルスは  $100\text{nm} \sim 120\text{nm}$  の直径を持つと言われており、本実験に用いたコロイダルシリカは血清肝炎ウィルスに

近い粒子直径を持っている。第 1 の滤過器としては、最大孔径  $0.2\text{ μm}$ 、内径  $330\text{ μm}$ 、膜厚  $75\text{ μm}$  のセルロースジアセテートホローファイバー、膜面積  $0.5\text{ m}^2$  より成る血漿分離器 (旭メディカル社製の AP-05H) を使用した。第 2 図のシステムにおいて、コロイダルシリカを含む ACD 加新鮮牛血  $3\text{ ml}$  を血液導入口 (1) より  $60\text{ ml}/\text{min}$  で第 1 の滤過器 (3) に導入し、中空繊維 (5) の内側から外側に向けて滤過し、滤液をポンプ (M2) で  $30\text{ ml}/\text{min}$  で血漿導出回路 (4) より導出し、血漿前濾器 (6) に導入した。その後  $30\text{ ml}/\text{min}$  で第 2 の滤過器 (7) に導入し 6 時間循環しながら垂直滤過でコロイダルシリカと血漿とに分離した。第 2 図の 5 時間後の血液貯蔵器 (13) での液を採取して、コロイダルシリカ濃度を吸光法により測定し、またタンパク質濃度をクロムクレゾールグリーン法にて測定し、原液と比較してタンパク質の透過率とコロイダルシリカの除去率を求めた。

$$\text{タンパク質の透過率} = (\text{被液濃度} / \text{原液濃度}) \times 100 (\%)$$

$$\text{コロイダルシリカ除去率} = 100 - (\text{被液濃度} / \text{原液濃度}) \times 100 (\%)$$

滤液：5 時間後の血液貯蔵器 (13) で採取した液  
原液：ウィルス混入モデル血液

その結果を表 2 に示す。

ただし、試料 A、B は比較例である。表 2 の結果より、試料 C ~ F においては、タンパク質の透過率は  $85\%$  以上で、かつモデルウィルスの除去率は  $90\%$  以上である。したがってウィルス性疾患治療に本発明システムを用いれば延命効果が期待できる。人体に用いる場合は、第 2 の滤過器において、実施例のような垂直滤過よりも平行滤過を採用して、少量づつ滤液し、その量だけ補液する第 1 回のシステムを用いる方が好ましい。

表 2

試料記号	タンパク質の透過率(%)	コロイダルシリカの除去率(%)
A	53.2	97.6
B	82.9	97.9
C	89.5	97.3
D	93.2	98.7
E	95.3	98.1
F	99.8	98.9

8. 血漿抽出回路

9. ウィルス排出回路

10. 加温器

P 2. 圧力計

P 3. 圧力計

代理人名上 佐々木俊哲

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明のウィルス性疾患治療システムの1例を示す模式図である。第2図は、実施例で用いたモデル実験システムを示す模式図である。

1. 血液導入口	11. 血液導出回路
2. 血液貯蔵器	12. 血液容器
3. 第1の滤過器	13. 血液貯蔵器
4. 血漿導出回路	M 1. 血液ポンプ
5. 滤過膜	M 2. 血漿ポンプ
6. 血漿貯蔵器	M 3. 血漿ポンプ
7. 第2の滤過器	P 1. 圧力計

第2図

第1図

